

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-124685

(43)公開日 平成9年(1997)5月13日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
C 07 H 15/26  
// A 61 K 31/70識別記号  
ADPF I  
C 07 H 15/26  
A 61 K 31/70技術表示箇所  
ADP

審査請求 未請求 請求項の数2 O.L (全7頁)

(21)出願番号 特願平7-288489

(22)出願日 平成7年(1995)11月7日

(71)出願人 000002956  
田辺製薬株式会社  
大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72)発明者 塚原 健二  
埼玉県浦和市大字大牧1149番地133

(72)発明者 斎藤 邦夫  
埼玉県大宮市土手町2丁目100番地の1

(72)発明者 本宮 光弥  
埼玉県大宮市北袋町2丁目385番地 田辺  
製薬株式会社大宮寮

(72)発明者 松本 守  
奈良県奈良市あやめ池南3丁目3番35号

(74)代理人 弁理士 青山 葵 (外1名)

最終頁に続く

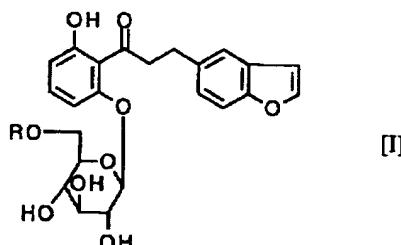
(54)【発明の名称】 プロピオフェノン誘導体およびその製法

## (57)【要約】

【課題】 糖尿病治療・予防剤として有用な新規プロピオフェノン誘導体を提供する。

## 【解決手段】 一般式[I]

## 【化1】

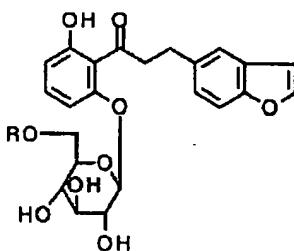


(式中、Rは低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていることもあるベンゾイル、フェノキシカルボニルまたはビリジルカルボニル基を表す)で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

## 【特許請求の範囲】

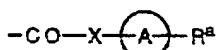
## 【請求項1】 一般式[I]

【化1】



(式中、Rは式:

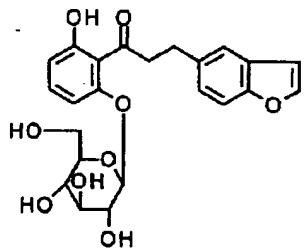
【化2】



で示される基、Xは—O—または単結合、環Aはベンゼン環またはピリジン環、R<sup>a</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を表す。ただし、環Aがベンゼン環のときにはR<sup>a</sup>は水素原子でない)で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩の製法。

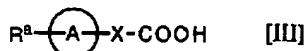
## 【請求項2】 式[II]

【化3】



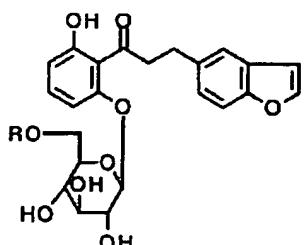
で示される化合物を、式[III]

【化4】



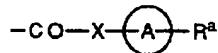
(式中、Xは—O—または単結合、環Aはベンゼン環またはピリジン環、R<sup>a</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子を表す。ただし、環Aがベンゼン環のときにはR<sup>a</sup>は水素原子でない)で示されるカルボン酸化合物、その塩またはその反応性誘導体でアシル化し、所望により薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする一般式[I]

【化5】



(式中、Rは式:

【化6】



で示される基、環A、XおよびR<sup>a</sup>は前記と同じ)で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩の製法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、血糖降下作用を有する新規プロピオフェノン誘導体およびその製法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】糖尿病の治療においては食事療法が必須であるが、これだけで充分なコントロールが得られないときは、必要に応じてインスリンまたは経口糖尿病薬が使用される。糖尿病薬としては、従来より、ビグアナイド系化合物およびスルホニルウレア系化合物が用いられている。しかしながら、ビグアナイド系化合物には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア系化合物には重篤な低血糖という副作用があり、このような欠点のない新しい糖尿病治療剤の開発が望まれている。

【0003】近年、糖尿病の発症、並びに進展に高血糖自身が関与するというグルコース・トキシティ・セオリー(Glucose toxicity theory)が提唱されている。すなわち、慢性的な高血糖がインスリン分泌を低下させると共に、インスリン感受性をも低下させ、これがさらなる血糖の上昇を引き起こし、糖尿病が進展するという悪循環をうむというものである[ジアベトロジア(Diabetologia)第28巻、第119頁(1985年)、ジアビーティーズ ケア(Diabetes Care)、第13巻、第610頁(1990年)等]。従って、高血糖を是正することにより、前述の悪循環を断ち切り、糖尿病の予防・治療が可能であるとされている。

【0004】高血糖を是正するための一つの方法としては、余分な糖を直接尿中に排泄させ、血糖値を正常化することが考えられる。フロリジンは、リンゴ、ナシ等のバラ科植物の樹皮や根皮に含まれる配糖体であり、腸管および腎臓の絨毛膜のみに存在するNa<sup>+</sup>-グルコース共輸送体を阻害することにより、腎臓での糖の再吸収を阻害し、糖の排泄を促進して血糖を低下させることができる。この作用に基づき、フロリジンを糖尿病動物に毎日皮下投与して高血糖を是正し、血糖値を長期間正常に保つことにより、糖尿病動物の病態を改善し、正常化することが確認されている[ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスチゲーション(J.Clin. Invest.)第79巻、第1510頁(1987年)、同第80巻、第1037頁(1987年)、同第87巻、第561頁(1991年)等]。

【0005】しかしながら、フロリジンを経口投与すると、大部分はアグリコンであるフロレチンとグルコースに加水分解され、フロリジンとして吸収される割合は小

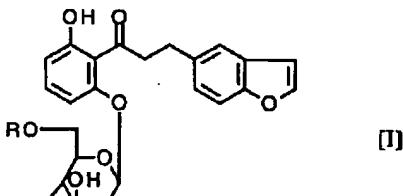
さく、尿糖排泄作用は非常に弱い。また、アグリコンであるフロレチンは促通拡散型の糖輸送担体を強力に阻害することが知られており、例えば、フロレチンをラットに静脈内投与すると脳内グルコース濃度が減少することが報告されている[ストローク(Stroke)、第14巻、第388頁(1983年)]ので、長期にわたりこれを使用すると、いろいろな組織に悪い影響が及ぶことが考えられる。そのため、これまでフロリジンを糖尿病治療薬として用いようという試みはなされていない。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、腎臓でのグルコースの再吸収阻害に基づく優れた尿糖増加作用を有し、それにより優れた血糖降下作用を示し、かつ、そのアグリコンは促通拡散型の糖輸送担体の阻害作用が著しく弱いプロピオフェノン誘導体を提供するものである。

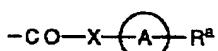
## 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式[I]【化7】



(式中、Rは式:

## 【化8】



で示される基、Xは-O-または単結合、環Aはベンゼン環またはピリジン環、Raは水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を表すただし、環Aがベンゼン環のときにはRaは水素原子でない)で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩に関する。

【0008】本発明の化合物[I]の具体例としては、一般式[I]において、Rが低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていることもあるベンゾイル基もしくはフェノキシカルボニル基またはピリジルカルボニル基である化合物である。

【0009】本発明の好ましい化合物としては、一般式[I]において、Rが低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されたベンゾイル基；低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されたフェノキシカルボニル基；またはピリジルカルボニル基である化合物である。

【0010】優れた薬効を奏する化合物としては、RがC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルコキシ基またはフッ素原子で置換されたベンゾイル基；C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルキル基またはC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルコキシ基で置換されたフェノキシカルボニル基；ま

たはピリジルカルボニル基である化合物である。

【0011】本発明のプロピオフェノン誘導体[I]は、遊離の形でもまたその薬理的に許容しうる塩の形でも本発明の目的に用いることができる。薬理的に許容しうる塩としては、アルカリ金属塩等があげられる。

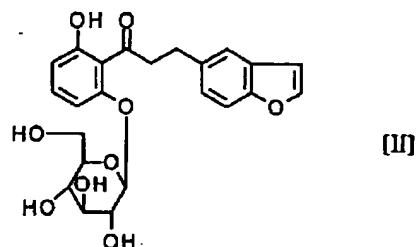
## 【0012】

【発明の実施の形態】本発明の化合物[I]およびその薬理的に許容しうる塩は、経口的にも非経口的にも投与することができ、経口もしくは非経口投与に通常用いられる医薬担体を用いて、適当な製剤とすることができる。かかる医薬担体としては、例えば、結合剤(シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン等)、賦形剤(乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン等)、潤滑剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等)、崩壊剤(バレイショデンブン等)および湿潤剤(ラウリル硫酸ナトリウム等)等をあげることができる。また、これら医薬製剤は、経口投与する場合には、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤の如き固形製剤であってもよく、溶液、懸濁液、乳液の如き液体製剤であってもよい。一方、非経口投与する場合には、例えば、注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液等を用いて、注射剤や点滴剤とすることができる。

【0013】投与量は、患者の年齢・体重・状態あるいは疾患の程度により異なるが、通常1日当たりの投与量は、経口投与の場合には、0.1～500mg/kg、とりわけ1～50mg/kg、非経口投与の場合には、0.01～50mg/kg、とりわけ0.1～10mg/kgであるのが好ましい。

【0014】本発明によれば、目的物である前記一般式[I]で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩は、式[II]

## 【化9】



で示される化合物を、式[III]

## 【化10】



(式中、Xは-O-または単結合、環Aはベンゼン環またはピリジン環、Raは水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を表す。ただし環Aがベンゼン環のときにはRaは水素原子でない)で示されるカルボン酸化合物、その塩またはその反応性誘導体でアシル化し、所望により薬理的に許容しうる塩とするこ

とにより製造することができる。

【0015】上記アシリ化反応は、カルボン酸化合物[III]、その塩またはその反応性誘導体と原料化合物[II]を反応させることにより、実施することができる。該カルボン酸化合物[III]またはその塩と原料化合物[II]の反応は、適当な溶媒中、縮合剤の存在または非存在下に、また、カルボン酸化合物の反応性誘導体と原料化合物[II]の反応は、適当な溶媒中もしくは無溶媒で脱酸剤の存在または非存在下に実施することができる。

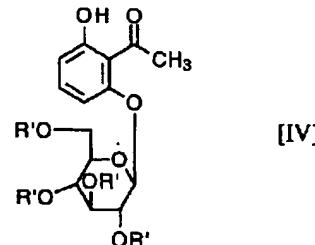
【0016】カルボン酸化合物[III]の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩を挙げることができる。これらカルボン酸化合物の塩を縮合反応に用いる場合は、反応に際して遊離の酸としておくことが好ましい。また、反応性誘導体としては、該カルボン酸化合物[II]の酸ハライド、酸無水物、活性エステル等が挙げられる。さらに、環Aがピリジン環の場合は、該反応性誘導体は、その塩酸塩等の鉱酸塩も含まれる。

【0017】縮合剤としては、慣用の縮合剤を用いることができ、例えば、ジシクロヘキシリカルボジミド、ジエチルシアノホスフェート、カルボニルジイミダゾール、N,N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド等を挙げることができる。

【0018】脱酸剤としては常用の脱酸剤を用いることができる。たとえば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属；水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属等の無機塩基またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリ低級アルキルアミン；ピリジン；ジメチルアミノピリジン；アニリン；ジメチルアニリン等の有機塩基を挙げることができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればいずれも用いることができ、たとえば、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ピリジン、2,4,6-コリジン等の慣用の溶媒を挙げができる。本反応は冷却下～加熱下に実施することができ、好ましくは-40℃～室温で好適に実施することができる。

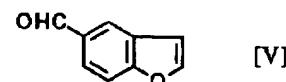
【0019】原料化合物として用いられる式[II]の化合物は、式[IV]

【化11】



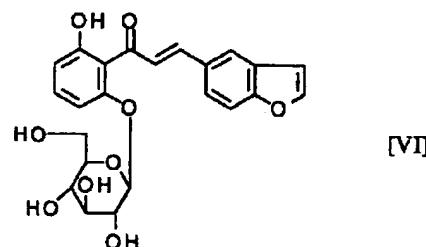
(式中、R'は水素原子または水酸基保護基を表す)で示されるアセトフェノン化合物を、式[V]

【化12】



で示されるアルデヒド化合物と縮合させ、保護基を除去して、式[VII]

【化13】



で示されるアクリロフェノン誘導体を得、これを還元することにより製造することができる。

【0020】上記の方法において、アセトフェノン誘導体[IV]とアルデヒド化合物[V]との縮合反応は、常法により実施することができ、例えば溶媒中(メタノール、エタノール等の有機溶媒またはこれら有機溶媒と水との混合溶媒)、塩基(水酸化アルカリ金属等)の存在下に冷却下～加熱下(とりわけ10℃～30℃)で実施することができる。なお、アセトフェノン誘導体[IV]における水酸基の保護基としては、慣用の保護基が用いられ、例えば、アセチル基などのアルカノイル基、ベンジル基などのアラルキル基などが挙げられる。

【0021】上記の反応で得られたアクリロフェノン誘導体[VI]の還元反応は常法に従い、金属水素化物による還元、接触水素還元等により実施することができる。例えば、金属水素化物による還元では、溶媒中、金属水素化物を用いて、また、接触水素還元では、溶媒中、常圧水素気流下で触媒を用いて接触還元して実施することができる。具体的には、接触水素還元においては、触媒としては、常用の触媒を用いることができ、例えば、パラジウム-炭素、白金-炭素、酸化白金等の触媒を好適に用いることができる。また、金属水素化物による還元は、二重結合を還元することができる金属水素化物であればいずれも使用することができるが、とりわけケトンを還元しないものが好ましく、このようなものとしては、例えば、水素化テルルナトリウム(NaTeH)をあげることができる。水素化テルルナトリウムはシンセシス

(Synthesis)、第545頁(1978年)記載の方法に従って調製することができ、通常、化合物[VI]に対し、1~3モル当量、とりわけ1~1.5モル当量使用するのが好ましい。

【0022】また、上記還元反応において用いられる溶媒は、反応に不活性であればいずれの溶媒も使用することができ、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸等の有機溶媒またはこれら有機溶媒と水との混合溶媒を用いることができる。該還元反応は冷却下~加熱下で実施することができ、とりわけ、10°C~30°Cで実施するのが好ましい。

【0023】前記出発原料化合物[II]の製造に用いられるアセトフェノン誘導体[IV]は、(i) ジャーナル・オブ・メディシナル・アンド・ファーマシーティカル・ケミストリー(J. Med. Pharm. Chem.)、第5巻、1054頁(1962年)に記載の方法に準じて、例えば、2',6'-ジヒドロキシアセトフェノンと2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシリブロミドを、水酸化カリウムの存在下に含水アセトン中で反応させるか、あるいは、(ii) 例えば、2',6'-ジヒドロキシアセトフェノンと2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシリブロミドをトルエン中、炭酸カドミウムの存在下に加熱、還流することにより製することができる。

【0024】本発明において、低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基等の炭素数1~6の直鎖または分枝鎖アルキル基を挙げることができ、とりわけ炭素数1~4のものが好ましい。また、低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基等炭素数1~6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基をあげることができ、とりわけ炭素数1~4のものが好ましい。

【0025】ハロゲン原子としては、フッ素原子、臭素原子、塩素原子およびヨウ素原子を含む。

#### 【0026】

【発明の効果】本発明の化合物[I]またはその薬理的に許容しうる塩は、優れた血糖降下作用を示し、例えば、後記実施例で具体的に例示した化合物をラットに経口投与した場合、いずれの化合物もフロリジンの35倍以上の尿糖量を示した。また、化合物[I]は毒性が低く、更に、体内での加水分解で生じるアグリコン部分の促通拡散型糖輸送担体の阻害作用が弱いという特長も有する。このため、本発明の化合物[I]は高血糖を是正し、グルコース・トキシティーの悪循環を断ち切ることができ、糖尿病〔例えば、インスリン依存型糖尿病(I型糖尿病)、インスリン非依存型糖尿病(I型糖尿病)等の真性糖尿病等〕の予防・治療に効果的に使用することができる。

#### 【0027】

【実施例】つぎに、実施例および参考例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

#### 【0028】実施例1

2'-( $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン1333mgを2,4,6-コリジン12mlに溶解し、ドライアイス-アセトンにて-40°Cに冷却し、攪拌しながらo-メトキシベンゾイルクロリド614mgの塩化メチレン2ml溶液を滴下する。-40°Cで2時間攪拌した後、室温で一晩攪拌する。反応液を冷10%塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をテトラヒドロフラン-メタノール混液(5ml-5ml)に溶解し、重曹656mgを加え、40°Cで6時間攪拌する。反応液に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分取し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール)で精製して、2'-(6-O-(o-メトキシベンゾイル)- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン1227mgを無色泡状物として得る。

#### 【0029】ESI-MS(m/z): 601[(M+Na)<sup>+</sup>]

IR(nujol)cm<sup>-1</sup>: 3400, 1700, 1625  
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 2.97(2H,t, J=7.4 Hz), 3.25-3.74(6H,m), 3.76(3H,s), 4.23(1H,dd, J=7.0, 12Hz), 4.51(1H,dd, J=1.8, 12Hz), 5.01(1H,d, J=7.4 Hz), 5.26(1H,d, J=4.6 Hz), 5.37(2H,d, J=4.3 Hz), 6.53(1H,d, J=7.7 Hz), 6.67(1H,d, J=8.1 Hz), 6.85(1H,dd, J=0.9, 2.2 Hz), 6.98(1H,dt, J=0.9, 7.5 Hz), 7.07(1H, t, J=8.3 Hz), 7.12(1H,d, J=7.9 Hz), 7.17(1H,dd, J=1.8, 8.5 Hz), 7.43(1H,d, J=8.5 Hz), 7.48(1H,d, J=1.3 Hz), 7.54(1H,dt, J=1.8, 7.4 Hz), 7.62(1H,dd, J=0.9, 7.5 Hz), 7.92(1H,d, J=2.2 Hz), 10.9(1H,s)

#### 【0030】実施例2

前記実施例1においてアシル化剤としてo-メトキシベンゾイルクロリドの代わりに、p-メトキシベンゾイルクロリドを用いる以外は実施例1と同様にして、2'-(6-O-(p-メトキシベンゾイル)- $\beta$ -D-グルコピラノシリオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノンを得る。

#### 【0031】m.p. 107-111°C

ESI-MS(m/z): 601[(M+Na)<sup>+</sup>]

IR(nujol)cm<sup>-1</sup>: 3375, 1720, 1600

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 2.97(2H,t, J=7.4 Hz)

z), 3.25-3.81(6H, m), 3.84(3H, s), 4.22(1H, dd, J=7.3, 1.2Hz), 4.57(1H, dd, J=1.8, 1.2Hz), 5.02(1H, d, J=7.1Hz), 5.27(1H, d, J=4.6Hz), 5.40(2H, d, J=5.2Hz), 6.54(1H, d, J=8.4Hz), 6.69(1H, d, J=8.4Hz), 6.86(1H, dd, J=0.8, 2.2Hz), 7.03(2H, dt, J=2.1, 9.0Hz), 7.11(1H, t, J=8.3Hz), 7.18(1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.44(1H, d, J=8.5Hz), 7.49(1H, d, J=1.4Hz), 7.89(2H, dt, J=2.0, 8.9Hz), 7.92(1H, d, J=2.2Hz), 10.9(1H, s)

## 【0032】実施例3

前記実施例1においてアシル化剤としてo-メトキシベンゾイルクロリドの代わりに、p-メチルフェノキシカルボニルクロリドを用いる以外は実施例1と同様にして、2'-(6-O-(p-メチルフェノキシカルボニル)-β-D-グルコピラノシリオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノンを淡黄色泡状物として得る。

【0033】ESI-MS(m/z) : 601[(M+Na)<sup>+</sup>]  
IR(nujol)cm<sup>-1</sup> : 3380, 1760, 1625  
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ : 2.28(3H, s), 2.99(2H, t, J=7.5Hz), 3.2-3.4(5H, m), 3.73(1H, m), 4.29(1H, dd, J=6.4, 11.6Hz), 4.46(1H, dd, J=1.9, 11.5Hz), 5.05(1H, d, J=7.5Hz), 5.24(1H, d, J=5.0Hz), 5.38(1H, d, J=5.3Hz), 5.41(1H, d, J=5.3Hz), 6.57(1H, d, J=8.3Hz), 6.70(1H, d, J=8.1Hz), 6.86(2H, dd, J=0.9, 2.2Hz), 6.98(2H, ddd, J=2.1, 2.7, 8.5Hz), 7.17(1H, d, J=8.8Hz), 7.20(1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.23(1H, t, J=8.3Hz), 7.45(1H, d, J=8.5Hz), 7.51(1H, d, J=1.2Hz), 7.92(1H, d, J=2.2Hz), 10.88(1H, s)

## 【0034】実施例4

前記実施例1においてアシル化剤としてo-メトキシベンゾイルクロリドの代わりに、p-メトキシフェノキシカルボニルクロリドを用いる以外は実施例1と同様にして、2'-(6-O-(p-メトキシフェノキシカルボニル)-β-D-グルコピラノシリオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノンを得る。

【0035】m.p. 57℃~(徐々に融解)

ESI-MS(m/z) : 617[(M+Na)<sup>+</sup>]

IR(nujol)cm<sup>-1</sup> : 3425, 1760, 1630

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ : 2.99(2H, t, J=7.5Hz), 3.1-3.4(5H, m), 3.72(1H, m), 3.73(3H, s), 4.28(1H, dd, J=6.4, 11.6Hz), 4.45(1H, dd, J=1.9, 11.5Hz), 5.05(1H, d, J=7.4Hz), 5.25(1H, d, J=4.9Hz), 5.39

(1H, d, J=5.3Hz), 5.42(1H, d, J=5.3Hz), 6.57(1H, d, J=7.7Hz), 6.69(1H, d, J=8.1Hz), 6.86(1H, dd, J=1.0, 2.2Hz), 6.90(2H, d, J=9.2Hz), 7.03(2H, d, J=9.2Hz), 7.20(1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.23(1H, t, J=8.3Hz), 7.45(1H, d, J=8.5Hz), 7.51(1H, d, J=1.4Hz), 7.92(1H, d, J=2.2Hz), 10.88(1H, s)

## 【0036】実施例5

前記実施例1においてアシル化剤としてo-メトキシベンゾイルクロリドの代わりに、ニコチノイルクロリド塩酸塩を用いる以外は実施例1と同様にして、2'-(6-O-(ニコチノイル)-β-D-グルコピラノシリオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノンを得る。

## 【0037】m.p. 98-101℃

ESI-MS(m/z) : 572[(M+Na)<sup>+</sup>], 550[(M+H)<sup>+</sup>]

IR(nujol)cm<sup>-1</sup> : 1730

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ : 2.97(2H, t, J=7.3Hz), 3.20-3.40(5H, m), 3.82(1H, t, J=8.3Hz), 4.33(1H, dd, J=7.4, 11.7Hz), 4.64(1H, dd, J=2.1, 11.7Hz), 5.03(1H, d, J=7.3Hz), 5.27(1H, d, J=4.7Hz), 5.40(1H, d, J=5.2Hz), 5.43(1H, d, J=5.2Hz), 6.52(1H, d, J=8.1Hz), 6.68(1H, d, J=8.1Hz), 6.86(1H, dd, J=0.9, 2.2Hz), 7.04(1H, t, J=8.3Hz), 7.17(1H, dd, J=1.8, 8.5Hz), 7.43(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, d, J=1.3Hz), 7.56(1H, dd, J=4.8, 7.5Hz), 7.92(1H, d, J=2.2Hz), 8.24(1H, dd, J=1.9, 2.0, 8.0Hz), 8.83(1H, d, J=1.7, 4.8Hz), 9.09(1H, d, J=1.5Hz), 10.82(1H, s)

## 【0038】実施例6

前記実施例1においてアシル化剤としてo-メトキシベンゾイルクロリドの代わりに、p-フルオロベンゾイルクロリドを用いる以外は実施例1と同様にして、2'-(6-O-(p-フルオロベンゾイル)-β-D-グルコピラノシリオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノンを得る。

## 【0039】m.p. 68-71℃

ESI-MS(m/z) : 589[(M+Na)<sup>+</sup>]

IR(nujol)cm<sup>-1</sup> : 1720

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ : 2.97(2H, t, J=7.3Hz), 3.20-3.40(5H, m), 3.75-3.85(1H, m), 4.26(1H, dd, J=7.5, 11.9Hz), 4.59(1H, dd, J=1.8, 11.7Hz), 5.02(1H, d, J=7.3Hz), 5.26(1H, d, J=4.5Hz), 5.39(1H, d, J=5.1Hz), 5.40(1H, d, J=5.2Hz),

6.53(1H,d,J=8.1Hz), 6.67(1H,d,J=8.1Hz), 6.86(1H,d,J=2.2Hz), 7.09(1H,t,J=8.3Hz), 7.17(1H,dd,J=1.8,8.5Hz), 7.35(2H,dd,J=8.9,8.9Hz), 7.44(1H,d,J=8.7Hz), 7.48(1H,d,J=1.4Hz), 7.92(1H,d,J=2.2Hz), 7.99(2H,dd,J=5.5,8.9Hz), 10.82(1H,s)

## 【0040】参考例1

2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシアセトフェノン965mg、ベンゾ[b]フラン-5-カルバルデヒド350mg、エタノール10mlの混合物に、50%水酸化カリウム水溶液2mlを滴下し、室温で一晩攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残査に水とジイソプロピルエーテルを加え、攪拌し、水層を分取する。氷冷下水層を10%塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去して、粗製の2'-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラン)アクリロフェノンを得る。

【0041】本品を、あらかじめテルル383mg、水素化ホウ素ナトリウム270mgより調製した水素化テルル

ナトリウムのエタノール溶液15mlに加え、室温で2.5時間反応させる。不溶物を沪去し、沪液に水および酢酸エチルを加え、攪拌後有機層を分取する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2'-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラン)アクリロフェノン480mgを得る。

【0042】FABMS( $m/z$ ) : 467[(M+Na)<sup>+</sup>] NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  : 3.00(2H,t,J=7.5Hz), 3.1-3.4(6H,m), 3.47(1H,m), 3.71(1H,ddd,J=1.7,5.1,11.4Hz), 4.56(1H,t,J=5.7Hz), 4.93(1H,d,J=7.4Hz), 5.03(1H,d,J=5.2Hz), 5.10(1H,d,J=4.6Hz), 5.25(1H,d,J=5.3Hz), 6.55(1H,d,J=8.2Hz), 6.68(1H,d,J=7.8Hz), 6.87(1H,dd,J=1.0,3.2Hz), 7.21(1H,dd,J=1.8,8.5Hz), 7.24(1H,t,J=8.3Hz), 7.46(1H,d,J=8.5Hz), 7.53(1H,d,J=1.3Hz), 7.92(1H,d,J=2.2Hz), 10.98(1H,s)

フロントページの続き

(72)発明者 岡 幸蔵

埼玉県浦和市鹿手袋3丁目4番16号 シャトル中浦和303号

**New propiophenone derivatives - useful in treatment of hyperglycaemia and diabetes mellitus**  
**Patent Assignee: TANABE SEIYAKU CO**

**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 9124685	A	19970513	JP 95288489	A	19951107	199730	B
JP 3034192	B2	20000417	JP 95288489	A	19951107	200024	

**Priority Applications (Number Kind Date): JP 95288489 A ( 19951107)**

**Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
JP 9124685	A		7	C07H-015/26	
JP 3034192	B2		7	C07H-015/203	Previous Publ. patent JP 9124685

**Abstract:**

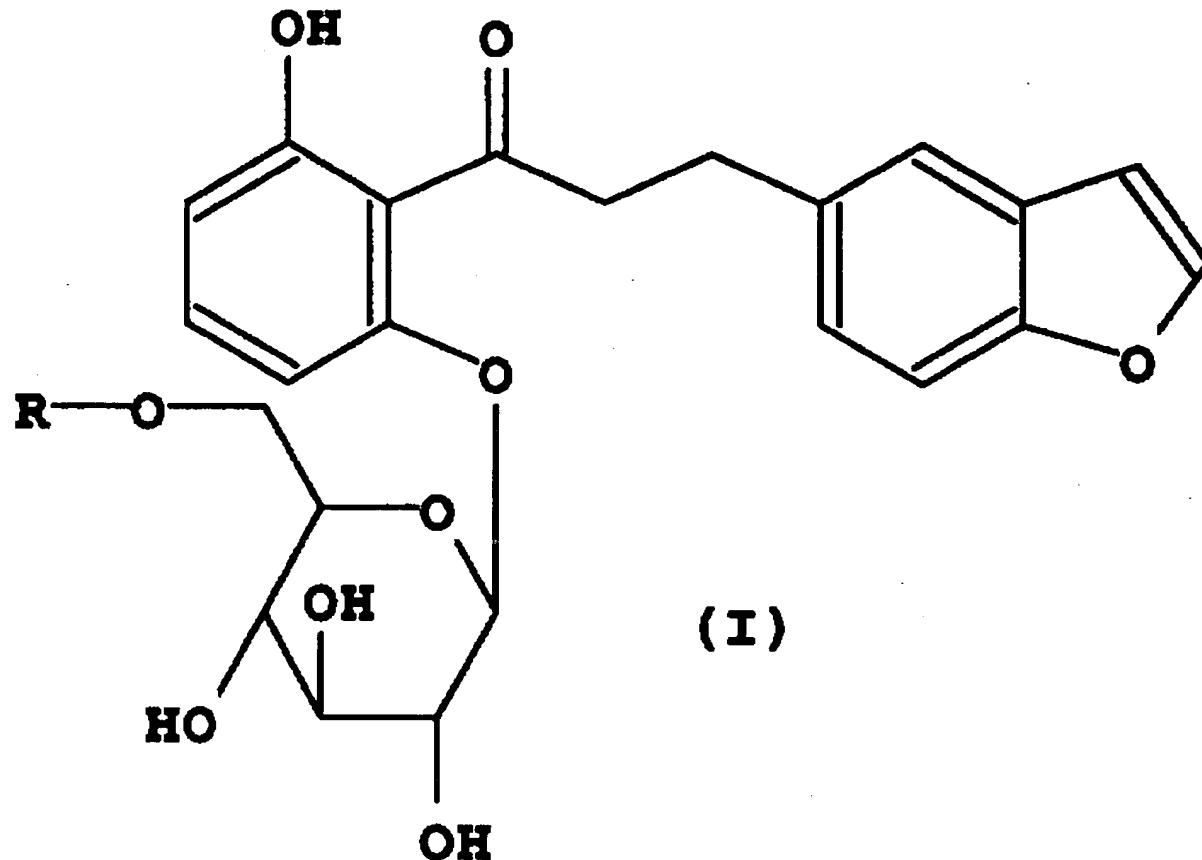
JP 9124685 A

Propiophenone derivatives of formula (I) and their salts are new: R = CO-X-A-Ra; X = O or a single bond; A = benzene or pyridine ring; Ra = H, lower alkyl, lower alkoxy or halo; provided that when A is benzene then Ra is not H.

USE - (I) are useful in the treatment of hyperglycaemia, break off the cycle of glucose toxicity and can be used in prevention or treatment of diabetes mellitus (types-I and II).

ADVANTAGE - When orally administered to rats, (I) accelerate excretion of sugar in urine 35 times more than phloridzin. Toxicity is low. The aglycon portion generated by hydrolysis of (I) in the body does not inhibit facilitated diffusion type sugar transporters.

Dwg.0/0



(I)

Derwent World Patents Index  
© 2001 Derwent Information Ltd. All rights reserved.  
Dialog® File Number 351 Accession Number 11345246